BEEINFLUSSBARKEIT
DER IMMUNOLOGISCHEN ERST- UND ZWEITREAKTION DER RATTE
DURCH EIN ANTILYMPHOZYTENSERUM

Wolfgang Eckart

1968

AUS DER CHIRURGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
(Direktor: Professor Dr. Dr. h.c. Zenker)
EXPERIMENTELLE ABTEILUNG
(Leiter: Professor Dr. W. Brendel)

BEEINFLUßBARKEIT DER IMMUNOLOGISCHEN ERST- UND ZWEITREAKTION DER RATTE DURCH EIN ANTILYMPHOZYTENSERUM

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Wolfgang Eckart
aus München

München 1968

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Priv.-Doz.Dr.H.PICHELMEIER
Korreferent: Prof.Dr.R.ZENKER
Dekan: Prof.Dr.F.MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 9.10.1968

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. W. Brendel für die Überlassung des Arbeitsplatzes in der Experimentellen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik sowie für seine kritischen Anregungen danken.

Herrn Priv. Doz. Dr. Dr. Heinz Pichlmaier danke ich für die Überlassung des Themas und für seine freundliche Unterstützung bei der Entstehung dieser Arbeit.

Fräulein Schröder-Etzdorf und Fräulein Steinlandt danke ich für die Hilfe bei der Fertigstellung des Bildmaterials.

MEINEN LIEBEN ELTERN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Disposition

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	MATERIAL UND METHODIK	2
	A) HERSTELLUNG EINES ANTILYMPHOZYTENSERUMS	2
	1. Gewinnung der Lymphozyten	2
	a) Operatives Vorgehen	2
	b) Gewinnung der Lymphozyten aus der Lymphe	4
	2. Immunisierungsweise	4
	a) Grundimmunisierung	4
	b) Dauerimmunisierung	5
	3. Gewinnung des Serums	5
	a) Blutentnahmen	5
	b) Serumabtrennung und Absorption	5
	B) TESTUNG DES IMMUNSERUMS IN VITRO	6
	1. Haemagglutinationstiter	6
	2. Lymphozytenagglutinationstiter	7
	C) HAUTTRANSPLANTATION AN DER RATTE	7
	D) BLUTENTNAHME UND DIFFERENZIERUNGSWEISE	8

Seite

III. ERGEBNISSE

A) TESTUNG DES IMMUNSERUMS IN VITRO 10

1. Haemagglutinationstiter 10
2. Lymphozytenagglutinationstiter 10

B) EINFLUSS DES ALS AUF DAS IMMUNSYSTEM BEI FIRST-SET-REAKTIONEN 11

1. Kontrollversuch 11
2. 1 ccm Serumgabe von Tag 0 bis 30 13
3. 1 ccm " " " +4 bis Ende der Abstoßung 14
4. 2 ccm " " " 0 bis 30 14

C) EINFLUSS DES ALS AUF DAS IMMUNSYSTEM BEI SECOND-SET REAKTIONEN 15

1. Kontrollversuch: Second-Set am 11.Tag nach First-Set 15
2. Second-Set am 11.Tag nach First-Set und Serumgabe 15
3. Second-Set am 27.Tag nach First-Set und Serumgabe 17

D) WIRKUNG DES IMMUNSERUMS AUF DAS BLUTBILD 18

1. Klärung der Wirkung bei verschiedener Applikationsart 18
2. Blutbildveränderung bei First-Set-Reaktionen 20
3. Blutbildveränderung bei Second-Set-Reaktionen 26

IV. DISKUSSION 28

TABELLEN 34

ZUSAMMENFASSUNG 57

LITERATURVERZEICHNIS 58

I. EINLEITUNG.

Ausgehend von den Erkenntnissen über die Bedeutung der Lymphozyten für die Abstoßungsreaktion von homologen und heterologen Transplantaten, ergaben sich eine Reihe von Möglichkeiten, um das Immungeschehen zu beeinflußen:

Die medikamentöse Immunsuppression mit Imuran, Aktinomycin - C und Prednisolon auf der einen Seite, die physikalische Unterdrückung der Immunreaktion mit Ganzkörperbestrahlung, extrakorporaler Blutbestrahlung, lokaler Transplantatbestrahlung sowie direkter Lymphableitung auf der anderen Seite. Als zusätzliche Methode kam besonders bei Nagetierversuchen noch die Thymektomie zur Anwendung.

Neuartig und überraschend wirkungsvoll erschien ein in den letzten Jahren entwickelter Stoff: Das Antilymphozytenserum (erstmals 1960 von WOODRUFF und 1961 von WAKSMAN angewandt). An die Seite der medikamentösen und physikalischen war damit die biologische Immunsuppression getreten.

In dieser Arbeit soll die Wirksamkeit eines Antilymphozytenserums unter folgenden Fragestellungen untersucht werden:

1. Kann ein Kaninchen-Anti-Ratten-Lymphozytenserum die Überlebenszeit von homologen Haut-Ersttransplantaten verlängern?
2. Wie wirkt dieses Serum bei Zweit-(Second-Set) Transplantationen vom gleichen Spender? Kann die sogenannte Second-Set-Reaktion beeinflußt werden?
3. Wie wirkt das Antilymphozytenserum auf das Blutbild der Ratte, besonders auf die färberisch unterscheidbaren kleinen hellplasmatischen und basophilen Lymphozyten?

II. MATERIAL UND METHODIK

A. HERSTELLUNG EINES ANTILYMPHOZYTENSERUMS.

Für die tierexperimentellen Untersuchungen wurden weiße Sprague-Dawley- (BD II) Ratten, braune (BD IX) Ratten und zur Immunisierung Kaninchen verwandt. Es wurde versucht, ein Kaninchen-Anti-Ratten-Lymphozytenserum herzustellen.

1. Gewinnung der Lymphozyten.

Als beste Methode zur Gewinnung von Lymphozyten in möglichst reiner Form erschien die Lymphableitung aus dem Ductus Thoracicus der Ratte.

a) O p e r a t i v e s V o r g e h e n

In Chloralhydratnarkose (36 mg/100 g Körpergewicht) wurden bei Ratten von 180 - 280 g Gewicht durch einen linken Subcostalschnitt, nach der von BOLLMANN beschriebenen Methode, die Bauchhöhle eröffnet. Milz, Magen und Leber wurden durch einen kleinen Tupfer nach rechts beiseite geschoben. Sodann wurde die Bauchaorta freipräpariert. Links, dorsal von dieser war der Ductus Thoracicus sichtbar. Nach Freipräparieren desselben (siehe Abb.1) wurde er in Höhe der linken Nebenniere mit einem feinen, gekröpften Polyäthylenschlauch intubiert (Abb.2) und seitlich durch die Haut nach aussen abgeleitet.

Nach der Operation wurden die Ratten in U-förmigen Röhren aufbewahrt, die die Tiere daran hinderten sich zu drehen, ihnen aber geringfügige Vor- und Rückwärtsbewegungen erlaubten.

Die Tiere bekamen physiologische Kochsalzlösung zu trinken und Trockenfutter ad libitum. Nach 24 Stunden wurde ihnen ein Glukose-Kochsalzgemisch im Verhältnis 1:1 verabreicht.

Die Lymphflüssigkeit wurde in sterilen Reagenzgläsern unter Zusatz von 1000 I.E. Heparin/10 ml Lymphe aufgefangen. Bei einer Ausbeute von ca.50 ccm Lymphe/die und einer Zellzahl von 5 - 20.000/cmm konnten so aus einem Tier ca. 5×10^7 Zellen pro Tag gewonnen werden.

Abb.1: LYMPHDRAINAGE AN DER RATTE
Abgebundener Ductus Thoracicus vor Kanülierung

Abb.2: LYMPHDRAINAGE AN DER RATTE
Ductus Thoracicus mit Polyäthylenschlauch intubiert

b) G e w i n n u n g d e r L y m p h o z y t e n a u s d e r L y m p h e .

Die gewonnene Lymphe enthielt auch geringe Beimengungen von Erythrozyten (ca.10%), die bei der Ratte allerdings wesentlich niedriger liegen als Vergleichswerte bei der Lymphdrainage am Hund. (R.PICHLMAYR)

Das Drainageprodukt wurde durch Zentrifugieren (10 Min.bei 100 g) undmehrmaliges Waschen mit HANK'scher Lösung+ aufbereitet. Die als Rückstand verbleibenden Zellen wurden ebenfalls mit dieser Lösung derart aufgeschwemmt, daß 3 ml ca. 20 x 10^6 Lymphozyten enthielten.

2. Immunisierungsweise

Alle Antigeninjektionen erfolgten spätestens 8 Stunden nach der Lymphdrainage um möglichst lebende Lymphozyten zu injizieren.

a) G r u n d i m m u n i s i e r u n g

Zur Grundimmunisierung wurden den Kaninchen über einen Zeitraum von 6 Wochen tägliche Injektionen von ca. 2 x 10^7 Lymphozyten verabreicht. Nach drei Wochen gewährte man den Tieren eine Woche Ruhe. Zwei Applikationsarten wurden angewandt: Einmal 10^7 Zellen Subcutan, einmal 10^7 Zellen Intraperitoneal. (Bei den Injektionen soll darauf geachtet werden, daß sie nicht intracutan erfolgen, da hierbei häufig lokale Hautnekrosen auftreten können.

+) HANK'sche Lösung: NaCl 8,0; KCl 0,4; $MgSO_4$ x 7 H_2O 0,1; $MgCl_2$ x 6 H_2O 0,1; $CaCl_2$ H_2O frei 0,14; $NaHPO_4$ x 2 H_2O 0,06; KH_2PO_4 0,06; Glucose 1,0; aqua dest ad 1000,0.

b) D a u e r i m m u n i s i e r u n g

Nach Abschluß der Grundimmunisierung erfolgte die weitere Immunisierung durch Booster-Injektionen in der oben beschriebenen Applikationsart 2 mal wöchentlich mit jeweils 5 bis 6×10^7 Zellen. Die applizierte Menge betrug also wiederum $1 - 2 \times 10^8$ Lymphozyten wöchentlich. (Die genaue Antigendosierung ist in Tabelle 1 dargestellt).

Alle Injektionen wurden gut vertragen, es traten insbesondere keinerlei Zeichen einer anaphylaktischen Reaktion auf. Auf die Beigabe von Adjuvantien wurde bei der Immunisierung verzichtet.

3. Gewinnung des Serums

a) B l u t e n t n a h m e

Nach Beendigung der Grundimmunisierung wurde pro Tier ca.50 ccm Blut aus den Ohrvenen entnommen (in Anlehnung an die von CAMPELL in "Methods in Immunology" beschriebenen Methode durch Längs- bzw.Querinzision der Vene mittels eines Skalpells; eine ebenso gute Ausbeute gelang durch Punktion der Ohrarterie). Die Blutabnahmen konnten in einem Zeitabstand von 3 - 4 Wochen beliebig oft wiederholt werden.

Das auf diese Weise gewonnene Kaninchenblut überließ man der vollständigen Gerinnung und bewahrte es dazu 8 bis 12 Stunden im Kühlschrank auf.

b) S e r u m a b t r e n n u n g u n d A b s o r p t i o n

Durch zweimaliges Zentrifugieren und Abgiessen trennte man das Serum vom Blutkuchen ab und inaktivierte das Komplement durch Erhitzen in einem Wasserbad (1/2 Stunde bei 56° C).

Da die Lymphe nicht ganz frei von Erythrozyten ist, enthielt das Serum nicht nur Antikörper gegen Rattenlymphozyten sondern auch gegen Rattenerythrozyten. Um das Serum in vivo anwenden zu

können ohne akute Anämien zu erzeugen, mussten die erythrozytären Antikörper abgefangen werden, was durch Absorption mit Rattenerythrozyten möglich war. Die erforderlichen Rattenerythrozyten gewann man durch Entbluten von Ratten aus der Bauchaorta. Die Erythrozyten trennte man nach Zentrifugieren (10 Min. 300 g) durch Abpipettieren vom Serum. Anschliessend wurden sie 3 mal mit gepufferter Kochsalzlösung (pH 7,2) gewaschen. Besonders war darauf zu achten, die leukozytenreiche Phase, die auf der Oberfläche der Erythrozyten als dünne, weiße Schicht lag, ("buffycoat") mit abzusaugen.

Zur Absorption wurden die Erythrozyten einmalig mit dem Serum versetzt und bei 24° C eine Stunde inkubiert. Da die Lymphozyten zur Immunisierung nur sehr wenig Beimengungen an Erythrozyten enthielten, genügte zur Absorption der erythrozytären Antikörper eine Menge von 1/4 - 1/2 des Serumvolumens.

In kleinen Dosen gefror man das Serum in der Kühltruhe bei - 20° C bis zu jeweiligen Gebrauch ein. In den vorliegenden Versuchen kam das Serum entweder sofort nach Gewinnung oder spätestens nach 14tägiger Lagerung zur Anwendung.

B. TESTUNG DES IMMUNSERUMS IN VITRO

Eine Möglichkeit, das Serum auf seine Antikörpereigenschaften zu untersuchen, ist in der Feststellung des Titers gegeben. Er wurde nach den serologischen Standardmethoden jeweils nach den Blutentnahmen geprüft.

1. Hämagglutinationstiter

Als Antigen diente hierbei eine frische 1% -ige Erythrozyten-Kochsalzlösung, die mit verschiedenen Serumverdünnungen versetzt wurde. Als gebräuchlichste Verdünnung wurden serologische Reihen im Verhältnis 1:1, 1:2, 1:4, 1:8 u.s.w. aufgestellt.

Nach einer Inkubation von 90 Min. bei 37° C tropfte man den Inhalt der einzelnen Röhrchen auf Objektträger und stellte unter dem Mikroskop fest, in welcher Verdünnung das Serum noch eine agglutinierende Wirkung hat. Die Verdünnung desjenigen Röhrchens, in dem als letztes noch eine leichte Agglutination festzustellen war, gab die Titerhöhe an.

2. Lymphozytenagglutinationstiter

Als Antigen wurde hier eine Lymphozytensuspension in HANK'scher Lösung mit einer Zellzahl von 1 x 10^7 Lymphozyten pro ml verwendet. Weiteres Vorgehen wie bei der Bestimmung des Haemagglutinationstiters.

C. HAUTTRANSPLANTATION AN DER RATTE

In Chloralhydratnarkose (36 mg pro 100 g Körpergewicht) wurde 200 - 250 g schweren Ratten aus der Rückenhaut mittels einer Lochzange ein doppeltes Hautstück ausgestanzt. Als Empfängertiere dienten in der gesamten Versuchsreihe Sprague - Dawley - Inzuchttiere, als Spender wildfarbene BD IX Ratten.+

Bevor das Einkleben beim Empfängertier erfolgte,wurden die Transplantate auf ihrer Unterseite von Suhkutangeweben befreit. Das rechts entnommene Hautstück wurde als autologes Kontrolltransplantat nach links gesetzt,in den rechtsseitigen Defekt das homologe Gewebsstück des wildfarbenen Stammes.

Die Fixation der Transplantate in ihrem Wundbett geschah mit einem Wundkleber.++ Hierbei wurde besonders darauf geachtet, den Klebstoff nur als ganz dünnen Film auf die oberste Gewebsschicht aufzutragen und ein Eindringen zu großer Klebstoffmengen zwischen die Wundränder zu vermeiden. Ein Fliegengitter schützte die Hautverpflanzungen vor mechanischen Schäden bis zum 10.Tag nach der Transplantation. (Methode nach HEISS, FAUL und PICHLMAIER)

+) An dieser Stelle sei besonders Herrn Dr.med.KREYBIG (z.Zt.Universität Tübingen) für die Überlassung seiner Zuchtratten gedankt.

++)Wundkleber CHBS 64 der Fa.C.H.Böhringer u.Söhne,Ingelheim.

D. BLUTENTNAHME UND DIFFERNZIERUNGSWEISE

Alle Blutentnahmen erfolgten zu den aus den Abbildungen ersichtlichen Zeitpunkten aus der Schwanzvene der Ratten. Der Ausgangswert wurde gleich dem Mittelwert von 3 vorausgehenden Blutwerten gesetzt. Die letzte dieser drei Blutentnahmen erfolgte dabei 2 Stunden vor der Transplantation am Tage 0. Alle weiteren Abnahmen in 24 bzw.48stündigen Abständen. Bei allen Entnahmen wurden die Gesamtleukozyten bestimmt, sowie Blutausstriche angefertigt. Bei diesen musste besondere Sorgfalt aufgewendet werden um einen möglichst dünnen Ausstrich zu erhalten. Dicke und grobe Ausstriche waren für die spätere spezifische Differenzierung unbrauchbar.

Die Färbung der Blutbilder geschah nach May - Grünwald - Giemsa:

3 Min. Eosin-Methylenblaulösung nach May - Grünwald
2 Min. gepuffertes (pH = 7,2) Aqua dest.
20 Min. 5%ige Giemsa-Lösung

Z e l l d i f f e r e n z i e r u n g

Beijedem Blutbild wurden 100 Zellen ausgezählt und folgende Hauptgruppen unterschieden:

Lymphozyten (im Normalblutbild der Ratte 80 - 90 rel.% der Leukozyten)
Granulozyten (5 - 10 rel.%)
Monozyten (1 - 5 rel.%)

Die Lymphozyten wurden nach TREPEL in kleine, (Kerndurchmesser bis 7,5μ) mittelgroße (7,5 - 10μ) und große Lymphozyten (Kerndurchmesser über 10μ) eingeteilt. In dieser Arbeit wurden die Zellen mit einem Kerndurchmesser über 7,5μ als große Lymphozyten in einer Gruppe zusammengefasst (ca. 5 - 15% der Gesamtlymphozyten). Ausserdem fand TREPEL et al.(1966),daß offenbar auch

färberisch unterscheidbare Lymphozytenarten bei der Ratte existieren. So wurden die kleinen Lymphozyten in solche mit tiefbasophilem und solchen mit wasserhellen Cytoplasma unterschieden, in Folgendem kurz als helle und basophile Lymphozyten bezeichnet. Im Normalblutbild der Ratte verhalten sich die hellen zu den basophilen etwa wie 2:1.

Die Granulozyten und Lymphozytenwerte sind in Prozentzahlen des Ausgangswertes (=100%) angegeben, da die Absolutzahlen der einzelnen Tiere ziemlich grossen Schwankungsbreiten unterliegen. Vor allem fand sich eine ziemliche Wärmelabilität der Laboratoriumsratten mit starken Auswirkungen auf das periphere Blutbild. Die Tiere sollten deshalb unter möglichst konstanten Temperatur- und Stallverhältnissen gehalten werden.
Für die Gegenüberstellung von hellplasmatischen und basophilen Lymphozyten wurden jedoch die Absolutzahlen herangezogen.

III. ERGEBNISSE

A. TESTUNG DES IMMUNSERUMS IN VITRO

1. Hämagglutinationstiter

Die serologische Bestimmung des Hämagglutinationstiters ergab Werte von 1:32 bis 1:128. Durch Absorption mit Rattenerythrozyten konnten die erythrozytären Antikörper meist vollständig abgefangen werden. Nebenwirkungen, die auf einer Zerstörung von Erythrozyten bei Anwendung des Serums in vivo beruhen konnten, wurden auch bei Seren mit geringen Hämagglutinationstitern nicht festgestellt.

2. Lymphozytenagglutinationstiter

Den Anstieg des Lymphozytenagglutinationstiters während der Grundimmunisierung und längerer Dauerimmunisierung im Serum von Kaninchen zeigt Abb. 3.

Der Maximaltiter betrug 1:1o24

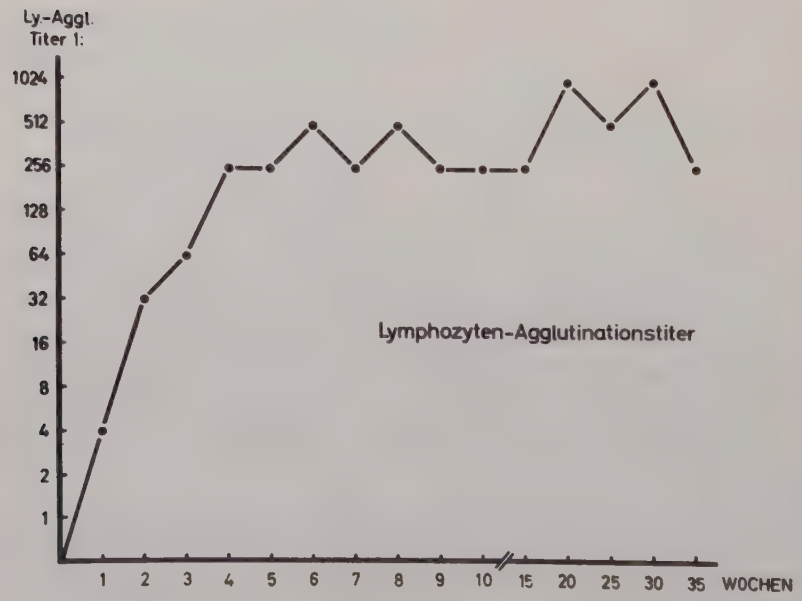

Abb. 3: Verlauf des Antikörpertiters bei den immunisierten Kaninchen.

B. EINFLUSS DES ALS AUF DAS IMMUNSYSTEM BEI FIRST-SET REATIONEN

1. Kontrollversuch

Bei 5 Ratten wurden homologe Hauttransplantationen vorgenommen und deren Abstoßung beobachtet. Der Abstoßungstag wurde makroskopisch durch Inspektion festgestellt, und zwar galt derjenige Zeitpunkt als Abstoßungsbeginn, an dem das Transplantat hart und nekrotisch wurde. Gleichzeitig trat auch eine Schwarzverfärbung des Hautstückes auf.
Die mittlere Abstoßungszeit betrug dabei

$$8{,}8 \pm 0{,}83 \text{ Tage}$$

(Tabelle I zeigt eine Übersicht über die verschiedenen Versuchsgruppen).

TABELLE I

Versuchsreihe	Zahl der Tiere	Behandlung	Abstoßungstag	Mittelwert	Verlängerung in %
1	5	keine	8;9;8;10;9;	8,8 ± 0,83	-
2	9	ALS 1 ccm i.p. von Tag 0-30	32;29+;13;54; 51;19;27;23;22;	30,0 ± 13,9	241%
3	5	ALS 1ccm i.p. von Tag +4 bis zur Abstoßung	13;12;16;17;19;	15,40 ± 2,8	75%
4	2	ALS 2 ccm i.p. von Tag 0-30	30+;39+;	34,5	292%

\+ Tiere mit gesundem Transplantat gestorben

2. 1 ccm intraperitonale Serumgabe von Tag 0 bis 30.

Insgesamt 9 Ratten erhielten täglich Dosen von ALS über 30 Tage. Der mittlere Abstoßungszeitpunkt ergab sich mit

$$30{,}0 \pm 13{,}92 \text{ Tagen,}$$

was einer Verlängerung von 241% gegenüber der Kontrollgruppe entspricht. Ein Tier starb am 29.Tag mit eingeheiltem Transplantat. Im Blutbild fand man dabei kurz vor seinem Tode eine starke Eosinophilie(80%).

Ein Tier stieß sein Transplantat bereits am 13.Tage ab, was wahrscheinlich auf einen technischen Fehler zurückzuführen ist, da das autologe Hautstück bei unzureichender Fixierung (zu alter Klebstoff) im Wundbett ebenfalls zu diesem Zeitpunkt abgestossen wurde. Abbildung 4 u.5 zeigen ein eingeheiltes,homologes Hauttransplantat am 30.Tag.

Abb.4

Abb.5

3. 1 ccm Serumgabe vom Tag +4 bis zum Ende der Abstoßung.

5 Tiere erhielten das ALS erst 4 Tage nach erfolgter Transplantation.
Der mittlere Abstoßungstermin betrug hierbei

$$15{,}40 \pm 2{,}8 \text{ Tage}$$

was wiederum einer Verlängerung von 75% gegenüber der Kontrollgruppe bedeutet.

4. 2 ccm ALS von Tag 0 bis 30.

Beide Tiere zeigten nach 30 Tagen gut eingeheilte Transplantate mit bereits beginnender Haarbildung. Sie starben jedoch am 3o. und 39.Tag; der Sektionsbefund ergab eine diffuse Peritonitis, was auf technische Fehler beim Einspritzen des Serums zurückzuführen sein wird.
Abbildung 6 stellt die Verlängerung der einzelnen Gruppen graphisch gegenüber.

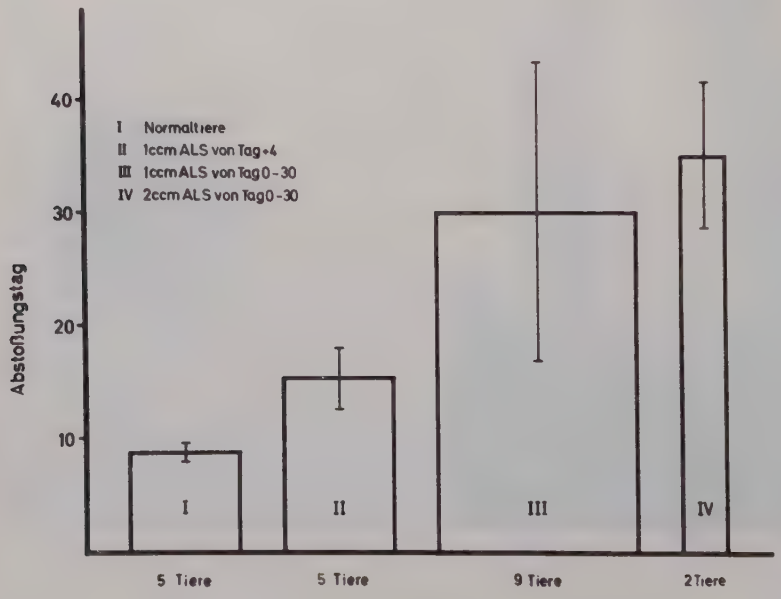

Abb.6: Gegenüberstellung der First-Set-Transplantationsergebnisse.

C. EINLUSS DES ALS AUF DAS IMMUNSYSTEM BEI SECOND-SET REAKTIONEN.

1. Kontrollversuch: Second-Set am 11.Tag nach First-Set.

10 Tiere erhielten homologe Testhautverpflanzungen entsprechend den Versuchen in B 1. Am 11.Tag nach dieser Transplantation, also zu einem Zeitpunkt an dem die Abstoßung bereits erfolgt war, transplantierte man unterhalb davon ein zweites Hautstück vom selben Spender.

Der mittlere Abstoßungstermin dieser Second-Set Transplantate lag bei

$$5{,}4 \pm 0{,}96 \text{ Tage}$$

2. Second-Set am 11.Tag nach First-Set; Serumgabe.

Entsprechend obiger Versuchsanordnung wurde wiederum am 11.Tag eine Second-Set Transplantation vorgenommen. Gleichzeitig begann man mit 1 ccm intraperitonealen Gaben von ALS für eine Dauer von 30 Tagen.

Der mittlere Abstoßungszeitpunkt von 9 Tieren lag bei

$$19{,}77 \pm 3{,}2 \text{ Tage}$$

entsprechend einer Verlängerung von 124% gegenüber der Kontrollgruppe B 1.

Ein Tier dieser Gruppe starb dabei am 8.Tag bei der Inspektion des Transplantats an der dabei durchgeführten Äthernarkose. Es wurde für die Berechnung des Mittelwertes sowie der Streubreite nicht berücksichtigt.
(Tabelle II zeigt die Übersicht über die verschiedenen Versuchsgruppen).

TABELLE II

Versuchsreihe	Zahl der Tiere	Behandlung	Abstoßungstag des Second-Set-Transplantats	Mittelwert	Verlängerung in %
1	10	Second-Set am 11. Tag keine Therapie	5;5;5;4;4; 6;6;6;6;7;	5,4 ± 0,96	- 39 %
2	1o	Second-Set am 11. Tag ALS von Tag 0 - 30	16;19;18;8+; 16;18;19:23; 24;25;	19,77 ± 3,2	+ 124 %
3	3	Second-Set am 27. Tag ALS vom Tag 0 - 30	22;22;24;	22,66 ± 1,15	+ 158 %

+ Tier an Äthernarkose gestorben

3. Second-Set am 27.Tag nach First-Set; Serumgabe.

3 Tiere erhielten das Second-Set Transplantat erst nach völliger Abstoßung des ersten Gewebsstückes, in diesem Falle am 27.Tag.

Der mittlere Abstoßungstag von

$$22{,}66 \pm 1{,}15 \text{ Tage}$$

entspricht einer Verlängerung von 158%.

Abbildung 7 zeigt wieder eine graphische Gegenüberstellung der Verlängerungszeiten der einzelnen Gruppen.

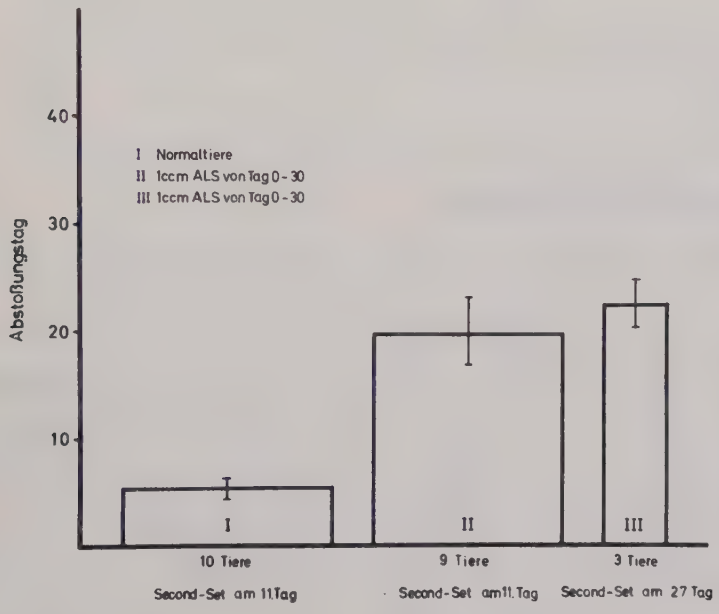

Abb.7: Gegenüberstellung der Second-Set-Transplantations-ergebnisse.

D. WIRKUNG DES IMMUNSERUMS AUF DAS BLUTBILD.

1. Klärung der Wirkung bei verschiedener Applikationsart.

In Vorversuchen wurde die Wirkung des ALS in Abhängigkeit von der Applikationsart getestet. Es wurde über 5 Tage 1 ccm ALS pro Tag bei einem Tier intravenös, bei einem anderen intraperitoneal gespritzt. Anschliessend wurden laufend Blutbildkontrollen durchgeführt. Abb.8 u.9 zeigen das Verhalten von Gesamtlymphozyten und Gesamtgranulozyten. Es ergeben sich dabei keine wesentlichen Unterschiede für die beiden Applikationsarten. Zu beachten ist der kurzzeitige Abfall der Granulozyten nach den Injektionen mit späterem Anstieg über den Ausgangswert bei beiden Gruppen.

Für die hier vorliegenden Versuche wurde an der intraperitonealen Injektion des ALS festgehalten, da sie über längere Zeiträume technisch leichter zu bewerkstelligen ist als die intravenöse Injektion.

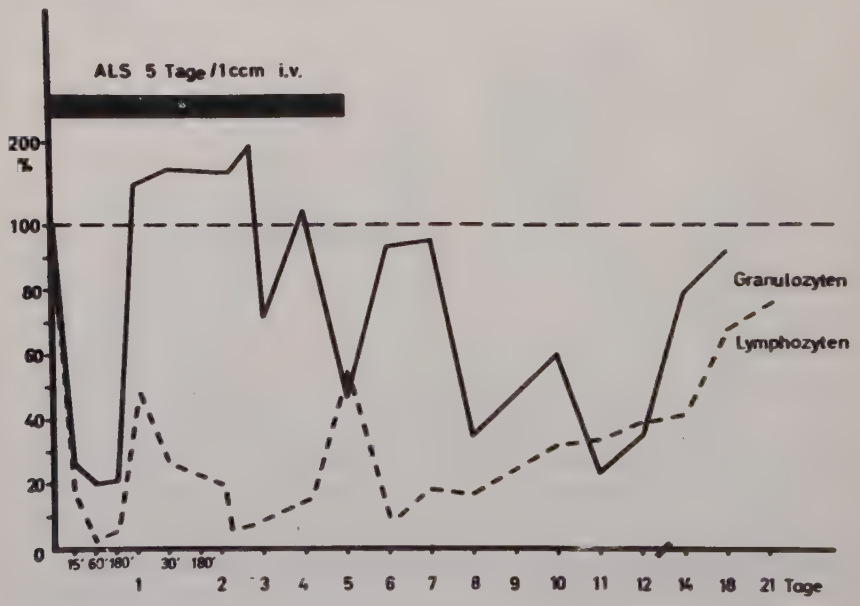

Abb.8: Verhalten der peripheren Blutzellen bei intravenöser Applikation.

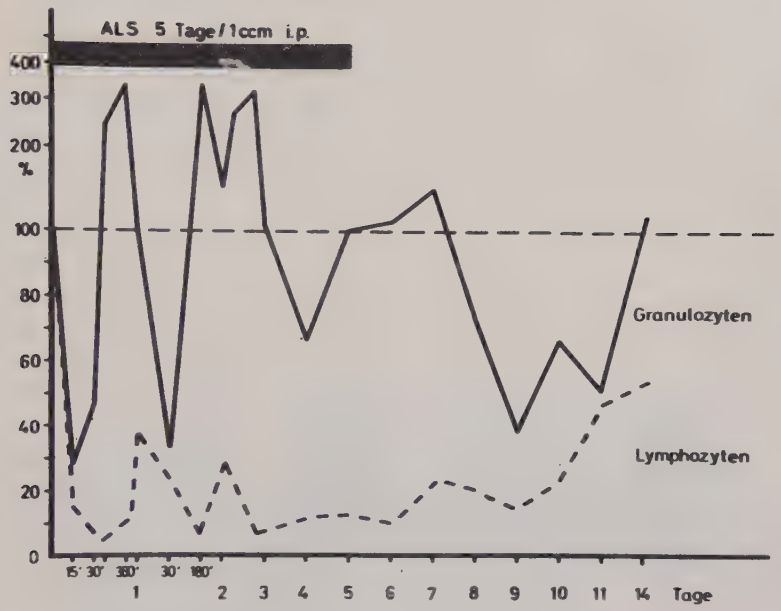

Abb. 9: Verhalten der peripheren Blutzellen bei intraperitonealer Applikation.

2. Blutbildveränderungen bei First-Set Reaktionen.

a.) Kontrollgruppe.

Die täglichen Blutbildwerte einer Kontrollgruppe von 5 Tieren mit Transplantation am Tage 0 sind in Abbildung 10 und 11 wiedergegeben. Es ergeben sich bei keiner Zellgruppe signifikante Veränderungen gegenüber dem Ausgangswert.

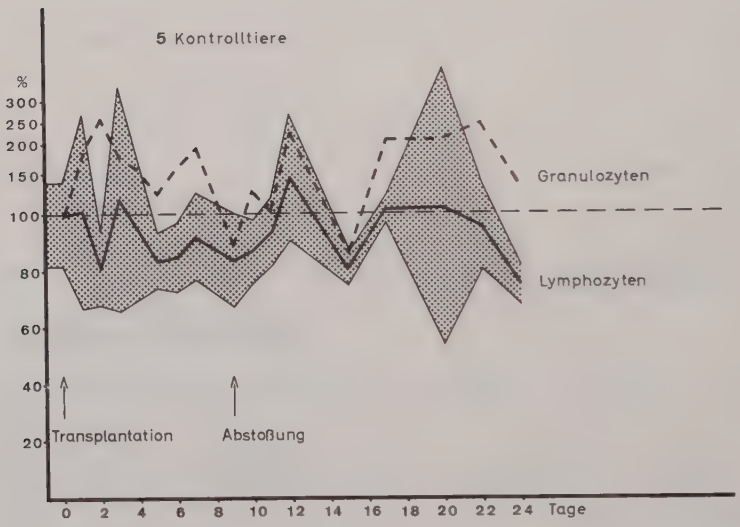

Abb. 10: Graphische Darstellung der Lymphozyten und Granulozyten im Blut bei hauttransplantierten, aber sonst unbehandelten Ratten.

Die hellen und basophilen kleinen Lymphozyten standen bei dieser Versuchsgruppe in einer Relation von ca. 3:1 . Größere Tagesschwankungen oder ein Einfluß der Hauttransplantation auf diese beiden Zellgruppen konnten nicht beobachtet werden.

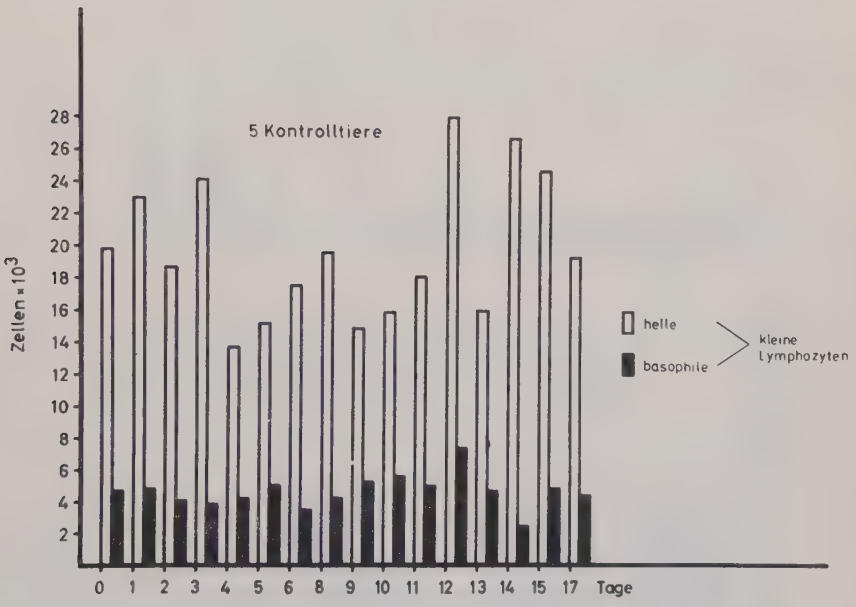

Abb. 11: Graphische Darstellung der hellen und basophilen kleinen Lymphozyten im Blut bei hauttransplantierten aber sonst unbehandelten Ratten.

b) Serumgabe über 30 Tage

Bei langdauernder Gabe von 1 ccm ALS/die sinkt der periphere Gesamtleukozytenwert um ca.30%. Im Differenzialblutbild zeigte sich eine Lymphopenie bei etwa 30 - 50% des Ausgangswertes. Gleichzeitig stiegen die Granolozytenwerte sehr steil über den Ausgangswert.Die Abbildung 12 zeigt den Verlauf der Blutbildveränderung über einen Zeitraum von 50 Tagen.

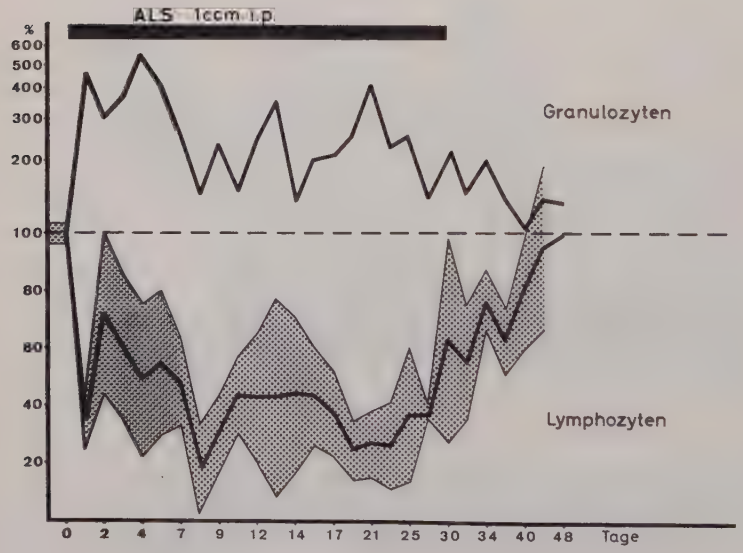

Abb.12: Graphische Darstellung der Wirkung von ALS auf Granulozyten und Lymphozyten im peripheren Blut.

Die hellplasmatischen und basophilen kleinen Lymphozyten sinken beide stark ab, wobei die hellen Zellen etwas stärker reduziert werden konnten. (Abb.13)

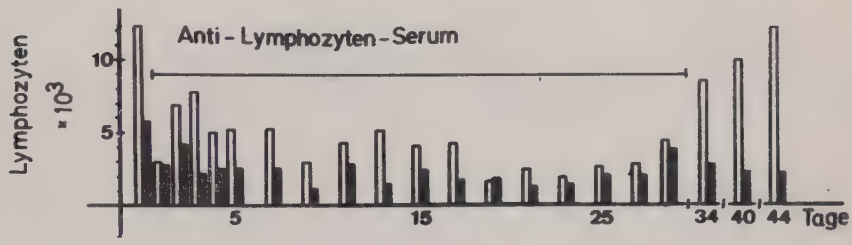

Abb.13: Graphische Darstellung der Wirkung von ALS auf kleine hellplasmatische und kleine basophile Lymphozyten im peripheren Blut

Die Relation der grossen Lymphozyten zu der Gesamtzahl der kleinen verschiebt sich zu Gunsten der grossen Lymphozyten. Sie zeigen bei einem Ausgangswert von ca.10 rel.% einen Anstieg auf 15 bis 20 rel.%.

c) Serumgabe vom Tag +4 bis zum Tage der Abstoßung.

5 Tiere, die erst am 4.Tage nach erfolgter Transplantation ALS erhielten, zeigten einen entsprechenden Zellabfall wie in der vorhergehenden Versuchsanordnung. (Abb.14)

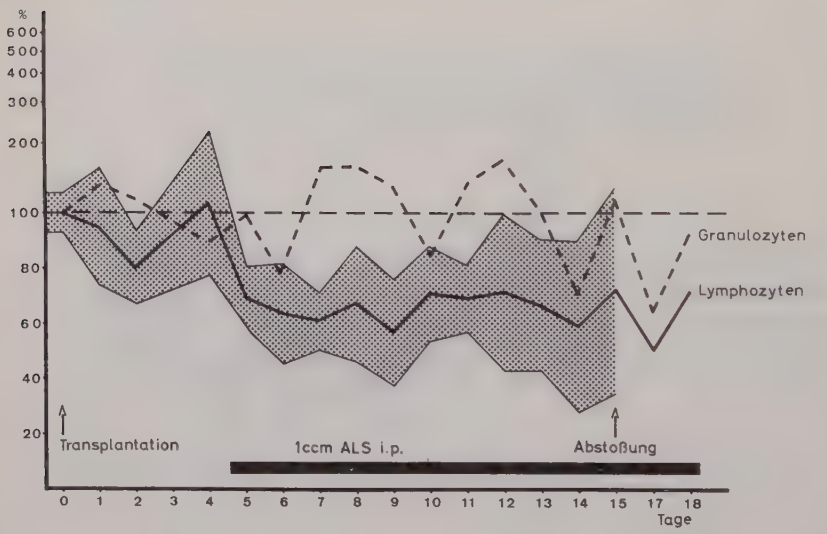

Abb.14: Graphische Darstellung der Wirkung von ALS -Gabe ab Tag +4 auf Granulozyten und Lymphozyten im peripheren Blut.

Die hellplasmatischen und basophilen kleinen Lymphozyten sinken beide stark ab, wobei die hellen Zellen etwas stärker reduziert werden konnten. (Abb.13)

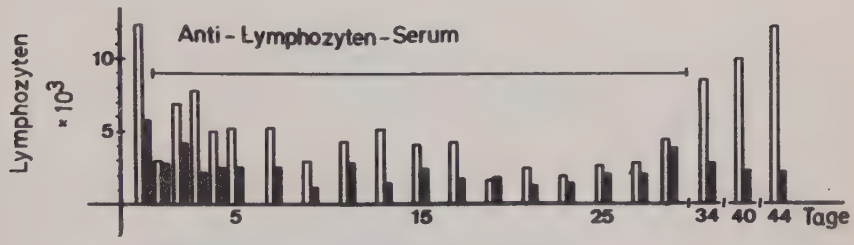

Abb.13: Graphische Darstellung der Wirkung von ALS auf kleine hellplasmatische und kleine basophile Lymphozyten im peripheren Blut

Die Relation der grossen Lymphozyten zu der Gesamtzahl der kleinen verschiebt sich zu Gunsten der grossen Lymphozyten. Sie zeigen bei einem Ausgangswert von ca.10 rel.% einen Anstieg auf 15 bis 20 rel.%.

c) Serumgabe vom Tag +4 bis zum Tage der Abstoßung.

5 Tiere, die erst am 4.Tage nach erfolgter Transplantation ALS erhielten, zeigten einen entsprechenden Zellabfall wie in der vorhergehenden Versuchsanordnung. (Abb.14)

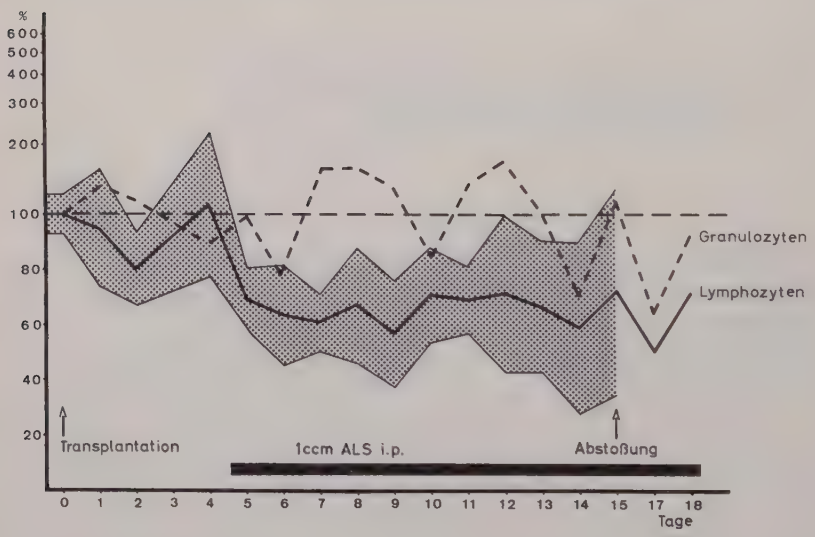

Abb.14: Graphische Darstellung der Wirkung von ALS -Gabe ab Tag +4 auf Granulozyten und Lymphozyten im peripheren Blut.

Die Absolutzahlen der hellen und basophilen Lymphozyten zeigen nach einer 14tägigen Serumgabe beide einen ziemlich gleichartigen Abfall (Abb.15)

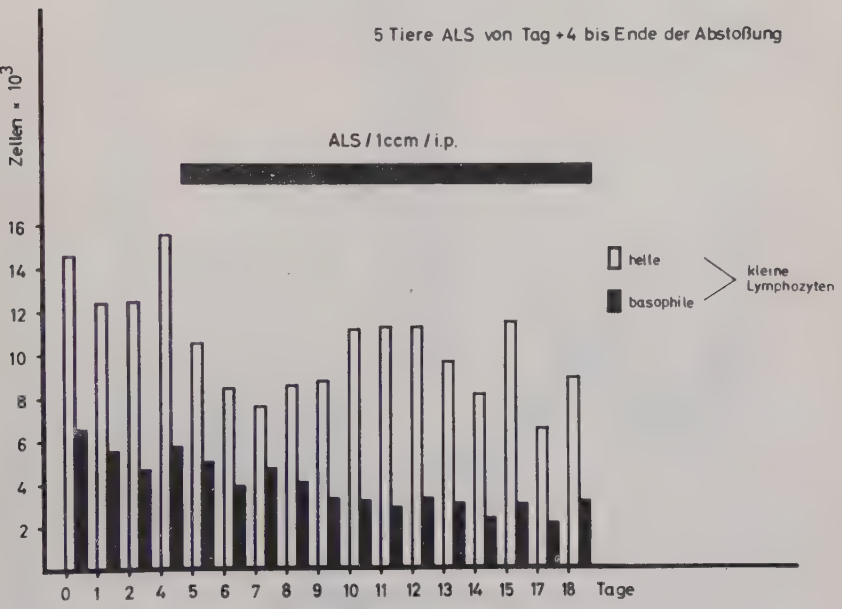

Abb.15: Graphische Darstellung der Wirkung von ALS - Gabe ab Tag +4 auf helle und basophile kleine Lymphozyten.

3. Blutbildveränderung bei Second - Set Reaktionen.

a) Second-Set am 11.Tag; 1 ccm Serumgabe pro Tag

Bei 3 Tieren aus der Gruppe C_2 wurden die peripheren Blutwerte kontrolliert. Den Tieren wurde vom 11.Tag an, also dem Tag der zweiten Transplantation Serum über eine Dauer von 30 Tagen gegeben. Hierbei zeigte sich besonders deutlich die Veränderung der Blutzellzahlen im Sinne einer Granulozytose und Lymphopenie mit Beginn der Serumtherapie. (Abb.16) Auf die Darstellung der hellen und basophilen Lymphozyten wurde hierbei verzichtet, da sich daraus keine neuen Gesichtspunkte ergaben.

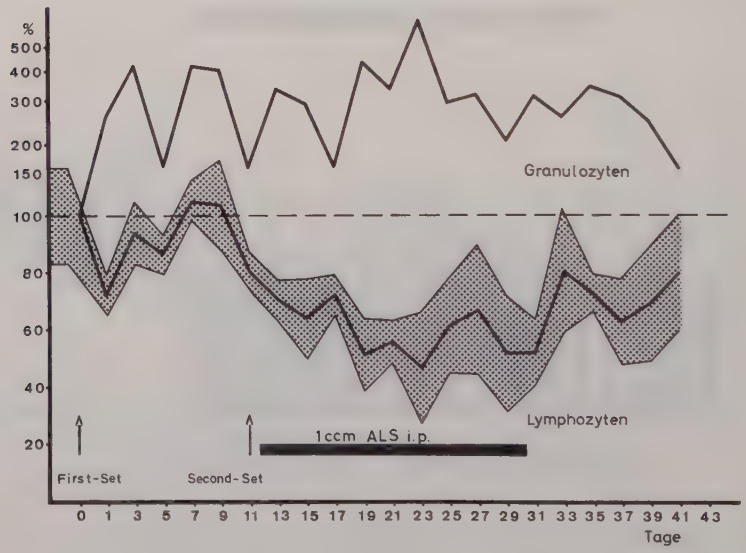

Abb.:16 Graphische Darstellung des Verhaltens von Lymphozyten und Granulozyten bei Second-Set-Transplantation und ALS - Gabe vom Tag 11.

b) Second-Set am 27.Tag; 1 ccm Serumgabe pro Tag.

Abb.17 zeigt das Verhalten von Granuloyten und Lymphozyten bei 3 Tieren aus der Versuchsreihe C_3. Wiederum imponierte das konstante Verhalten der 48 stündigen Blutkontrollen über 27 Tage. Sodann ein deutlicher Abfall der Lymphozyten und ein Granulozytenanstieg, der mit dem Beginn der Serumdosierung einsetzt.

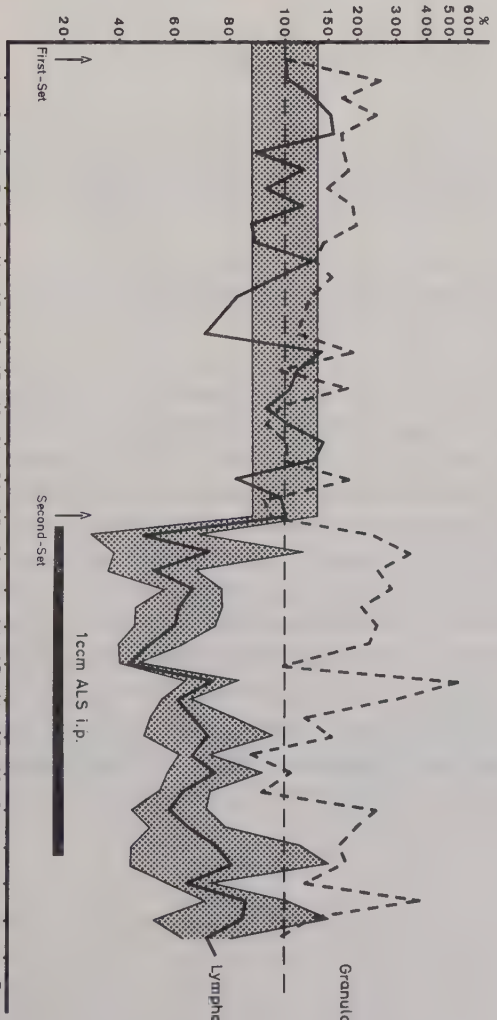

Abb.17: Graphische Darstellung des Verhaltens von Lymphozyten und Granulozyten bei Second-Set Transplantation mit 30tägiger ALS Gabe ab Tag 27.

DISKUSSION

Die eingangs gestellten Fragen lassen sich nach dem Ergebnis der vorliegenden Untersuchungen folgendermaßen beantworten:

1. Ein Kaninchen-Anti-Ratten-Lymphozytenserum kann die Überlebenszeit von homologen Haut-Ersttransplantaten von 8,8 ± 0,83 Tagen auf 30,0 ± 13,9 Tage verlängern.
2. Auch die Second - Set - Reaktion läßt sich durch Anwendung eines derartigen Serums beeinflußen.
3. Eine Blutbildveränderung im Sinne einer deutlich anhaltenden Lymphopenie war zu beobachten; dagegen konnte keine spezielle Wirkung auf die färberisch unterscheidbaren kleinen Lymphozyten nachgewiesen werden.

1. DIE WIRKUNG DES ALS AUF DAS IMMUNSYSTEM BEI FIRST-SET TRANSPLANTATEN.

Die deutliche und lang anhaltende Hemmwirkung des ALS auf den Abstoßungsvorgang bei homologer Gewebsverpflanzung war nach den Arbeiten von WOODRUFF und ANDERSON;SACKS;NAGAYA und SIEKER u.a. zu erwarten und bestätigt diese Beobachtungen. Als Ursache dieses Effektes nahmen einige Autoren (SACKS;WAKSMAN;WOODRUFF und ANDERSON u.a.) zunächst die Verminderung des immunologisch so bedeutsamen lymphatischen Gewebes an. Diese Erklärung reicht nach derzeitigem Wissen sicher nicht aus. Es werden vielmehr folgende Hypothesen aufgestellt um die ALS-Wirkungsweise zu erklären (MEDWAR):

Einmal wäre denkbar, daß das ALS den Thymus als Ziel seines Angriffs benützt (RUSSE). Es könnte hierbei die Ausschüttung von humoralen Faktoren verhindern, die für das volle immunologische Funktionieren der Lymphozyten notwendig sein sollen (MILLER).

Eine zweite Deutungsmöglichkeit wäre die der "blindfolding hypothesis". Hierbei werden die Lymphozyten ihrer Fähigkeit beraubt, Antigen als solches zu erkennen und können deshalb ihre immunologische Funktion nicht mehr erfüllen. Es muß dabei die Frage offen bleiben, ob dieser Mechanismus im afferenten oder efferenten Schenkel der Immunreaktion vor sich geht. So könnte z.B. ein Mantel aus Immunoglobulin die Lymphozyten dermassen abschirmen, daß sie daran gehindert sind, immunologisch zumindest mit dem Transplantatantigen zu reagieren.

Weiter läßt sich die Vorstellung der "sterile activation" anführen. Sie basiert auf der Erkenntnis, daß eine langdauernde Gabe von ALS bzw. Aufbereitungen von Immunoglobulin zu einer Hypertrophie des lymphoiden Gewebes führen (BALNER). Die in den Lymphknoten vermehrt anzutreffende Blastenbildung (Immunoblasten) ist dabei mit einer immunologischen Inaktivierung dieser Zellen verknüpft. Die Lymphozytenproliferation läuft also ab, ohne daß die neu entstehenden "immunologisch jungfräulichen" Zellen in das Immungeschehen eingreifen können.

Schließlich können die Lymphozyten durch das ALS noch auf eine andere Weise an der Ausübung ihrer Immunwirkung gehindert werden, nämlich durch das Prinzip des antigenen Wettbewerbs. Vor allem der Befund, daß das ALS eine sehr starke antigene Wirkung besitzt und die Tatsache, daß es einen Antikörper darstellt, macht es zu einem Antigen für das jeder Lymphozyt Rezeptoren besitzt. Durch Inanspruchnahme dieser Rezeptoren könnte das ALS als kompetitives Antigen alle Lymphozyten mit denen es in Kontakt kommt, unfähig machen, weitere Reaktionen mit anderen Antigenen einzugehen.

Einige dieser Möglichkeiten würden sich eignen, die überraschende Wirkung des ALS bei Second-Set-Transplantationen zu deuten.

2. DIE WIRKUNG DES ALS AUF DAS IMMUNSYSTEM BEI SECOND-SET-TRANSPLANTATEN.

Man geht von der Ansicht aus, daß Zweitreaktionen zustande kommen, wenn im Körper Lymphozyten kreisen, die durch einen früheren Kontakt mit den gleichen Antigenen bereits eine immunologische Information erhalten haben. Durch Maßnahmen, die eine Verminderung lymphatischer Zellmassen bewirken (z.B.Lymphdrainage,Ganzkörperbestrahlung), läßt sich diese Reaktion nicht bremsen. Offensichtlich muß die Zahl der bereits vorsensibilisierten lymphatischen Zellen nicht groß sein um eine derartige Reaktion in voller Stärke anlaufen zu lassen. Möglicherweise sind bereits Antikörper vorhanden, die bei erneutem Kontakt mit dem gleichen Antigen sofort reagieren können. Ihr freies Vorkommen im Serum ist allerdings umstritten, für die Heterotransplantation und nach Hyperimmunisierung sind sie nachgewiesen.(ALTMAN;MIESCHER) Zwar kann man eine der Serumwirkung entsprechende Lymphzellverarmung beispielsweise durch Ganzkörperbestrahlung nachahmen, der Effekt auf die Second-Set-Reaktion jedoch bleibt aus. Ein mindestens zusätzlicher Mechanismus muß zur Erklärung dieses Phänomens herangezogen werden. Nimmt man an, daß vorsensibilisierte Lymphozyten wandständige,praeformierte Antikörper tragen, so könnte die Hypothese der Absättigung mit antigenen Valenzen bei der Deutung helfen. Ebenfalls vorstellbar wäre ein Mechanismus der "blindfolding hypothesis" entsprechend; allerdings müßte man hierbei den Wirkort des ALS in den efferenten Schenkel der Immunreaktion verlegen, da die afferente immunologische Reaktion bereits angelaufen ist. Gerade der außerordentlich rasche Ablauf der Second-Set-Reaktion läßt vermuten, daß schon ausgereifte spezifisch aktivierte "Immunozyten" vorhanden sind und die Reaktion starten. Das ALS sollte dann unmittelbar an diesen Zellen angreifen. Es ist deshalb weniger leicht sich vorzustellen, daß die Theorie der "Sterilaktivation" zutrifft, da hierbei nur die neu gebildeten Lymphozyten immunologisch beeinträchtigt sein sollen.

3. DIE WIRKUNG AUF DAS BLUTBILD.

In Versuchen mit extrakorporaler Bestrahlung des Blutes, die eine deutliche immunsuppressive Wirkung besitzt (GÜNTHNER; PICHLMAIER; STENGL,A.; STENGL,P.; TRENTIN), wobei die erzielte Lymphopenie nicht immer mit dieser Wirkung korreliert, fand man (TREPEL), daß eine unterschiedliche Wirkung der Röntgenstrahlen auf die einzelnen Gruppen der kleinen Lymphozyten einsetzt. Es ist bisher nicht geklärt und soll hier nicht weiter diskutiert werden, ob diese Beobachtung Folge einer unterschiedlichen Strahlenempfindlichkeit der kleinen Lymphozyten ist oder ob vielleicht bei gleich großem primärem Zellverlust die Regeneration verschieden schnell erfolgt oder ob der ständige Wechsel zwischen Blut und Lymphgefäßsystem, also die Rezirkulation des beweglichen Lymphozytenanteils (EVERETT), die einzelnen Zellgruppen unterschiedlich betrifft. Jedenfalls war die immunosuppressive Wirkung immer mit einem starken Absinken der hellplasmatischen Zellen verbunden. Entsprechend der Immunisierung mit Ductuslymphozyten, wobei 5 % der Zellen als große, 95 % davon als kleine und die hellplasmatischen und basophilen im Verhältnis 1 : 4 vorkommen, ist zu erwarten, daß das gewonnene ALS gegen beide Zelltypen wirksam ist, was experimentell bestätigt wurde. Eine Klärung der Frage, ob immunologisch verschieden wirksame kleine Lymphozyten existieren, kann somit durch diese Methode nicht erfolgen und muß anderen gezielteren Versuchen vorbehalten bleiben.

An dieser Stelle sei noch kurz auf einen im Laufe dieser Untersuchungen gewonnenen Nebenbefund hingewiesen: Das Nachlassen der Serumwirksamkeit bei einer Anwendung des ALS über einen zwölfmonatigen Zeitraum. Dies fiel zunächst in den Auswirkungen auf den peripheren Lymphozytenspiegel, der nicht mehr so tief zu senken war, auf. Abb. 18 zeigt die beiden Blutbildkurven.

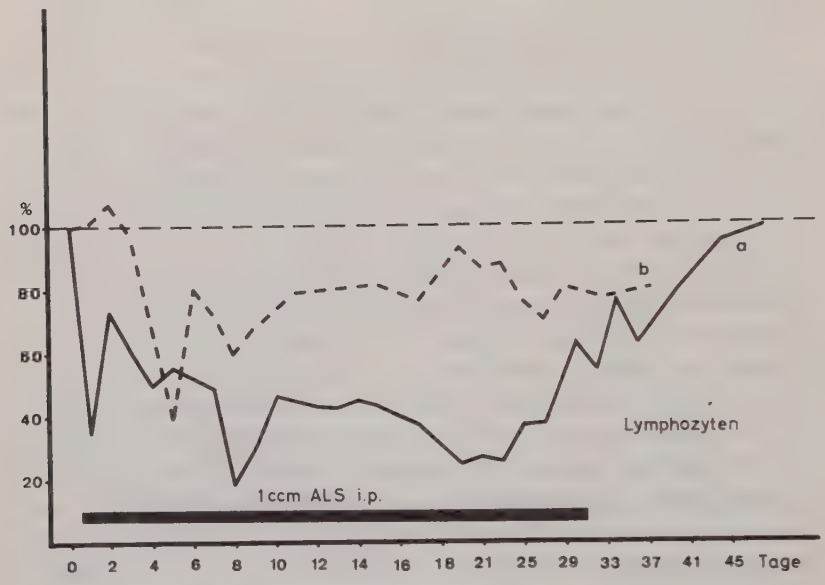

Abb.18: Kurve a – peripherer Lymphozytenspiegel mit Serum eines frisch immunisierten Kaninchens.
Kurve b – peripherer Lymphozytenspiegel mit Serum eines zwölf Monate lang immunisierten Kaninchens.

Auch die Überlebenszeit der homologen Hauttransplantate war bei diesem Serum gegenüber dem anfangs angewendeten, von frisch immunisierten Kaninchen gewonnenen, reduziert. Ähnliche Veränderungen des ALS bei langfristiger Immunisierung wurde von der Arbeitsgruppe R.PICHLMAYR auch beim Pferdeserum gefunden (persönliche Mitteilung). Auch hier imponierte eine verminderte lymphozytensenkende Wirkung bei gleichzeitig verringerter Immunsuppression. Bei elektrophoretischen Untersuchungen des Serums fand sich eine Verschiebung im Spektrum der antikörperbeinhaltenden γ-Globuline. Die Ursache hierfür ist noch unbekannt.

Faßt man das Ergebnis der vorliegenden Arbeit zusammen, so läßt sich feststellen:

1. daß in Übereinstimmung mit Arbeiten anderer Autoren (MEDAWAR;PICHLMAYR;SACKS;WOODRUFF und ANDERSON u.a.) das ALS eine im Tierversuch stark wirkende immunosuppressive Substanz ist;

2. daß die Erzeugung einer Lymphopenie nicht die alleinige Ursache für diese Wirkung sein kann.

3. daß der für eine immunosuppressiv wirkende Substanz überraschende Hemmeffekt auf den Ablauf der Second - Set - Reaktion nur durch die Annahme von Hypothesen erklärt werden kann, die darauf basieren, daß das ALS direkt auf die spezifisch aktivierten "Immunozyten" wirkt.

TABELLEN

IMMUNISIERUNGSPLAN

Tag der Immunisierung	Lymphozyten x 10^6
1	24,0
2	21,0
3	19,2
4	20,3
5	27,0
7	16,0
8	14,0
9	16,0
10	24,2
11	22,3
12	18,0
14	27,0
15	23,3
16	21,0
17	12,0
18	16,2
19	24,0
1 Woche Pause	
28	25,0
29	24,0
30	21,0
31	19,2
32	21,0
33	25,0
35	25,0
36	15,6
37	15,0
38	20,0
Blutentnahme am 45. Tag	

Grundimmunisierung abgeschlossen. Weitere Immunisierung durch Boosterinjektionen 2 - 3 mal wöchentlich je 40 bis 50 x 10^6 Lymphozyten, also pro Woche ca. 120 x 10^6.

Tabelle 1

Tabelle zu Abb. 8

(Tier Nr. 557, intravenöse Applikation)

Zeit	Lymphozyten	Granulozyten
	in % des Ausgangswertes	
Tag 0		
15'	18,6	26,0
60'	3,2	20,0
180'	5,0	21,5
Tag 1	47,5	138,0
30'	27,2	167,0
Tag 2	20,7	156,0
120'	5,7	158,0
240'	6,8	189,7
Tag 3	8,4	71,4
Tag 4	14,9	116,0
Tag 5	54,8	46,6
Tag 6	8,2	86,5
Tag 7	18,1	87,6
Tag 8	16,8	35,3
Tag 10	31,6	59,8
Tag 11	33,2	23,3
Tag 12	37,5	34,6
Tag 14	42,2	87,7
Tag 19	68,1	90,5
Tag 22	75,8	-

Tabelle zu Abb. 9

(Tier Nr. 558, intraperitoneale Applikation)

Zeit	Lymphozyten	Granulozyten
	in % des Ausgangswertes	
Tag 0		
15'	22,0	28,0
30'	7,2	46,6
180'	4,6	251,0
360'	10,0	354,0
Tag 1	37,7	101,0
30'	24,3	33,5
180'	7,5	347,0
Tag 2	27,2	154,0
120'	13,9	273,0
240'	8,6	329,0
Tag 3	7,8	114,0
Tag 4	11,2	66,6
Tag 5	12,6	100,0
Tag 6	10,2	112,0
Tag 7	22,7	153,0
Tag 8	20,8	74,0
Tag 9	15,1	38,3
Tag 10	23,9	68,0
Tag 11	46,5	52,2
Tag 12	36,2	49,3
Tag 14	52,9	117,0

Tag	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12	15
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
1	88,2	–	173,5	–	91,9	83,5	80,4	64,7	88,3	104,0	123,5	75,9
2	–	70,1	94,8	94,0	86,3	96,1	79,2	93,3	101,8	89,8	160,9	79,9
3	111,8	74,5	–	–	89,9	97,6	112,1	–	90,3	75,4	124,2	77,7
4	151,7	100,6	124,8	–	81,9	70,2	102,5	93,3	81,9	105,1	172,2	78,9
5	69,7	79,8	–	–	67,8	76,5	86,0	–	70,8	95,2	135,0	88,4
Mittelw.	105,3	81,3	131,1	94,0	83,6	84,8	92,0	83,8	86,6	93,9	143,2	80,2
Streuung	±35,4	±13,5	±39,7	–	±9,6	±12,0	±14,6	±16,5	±11,4	±12,1	±22,2	± 5,3
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes											
1	138,4	–	158,3	–	53,4	106,4	102,5	101,6	147,8	60,5	260,9	75,9
2	–	172,9	140,3	155,6	233,1	81,7	41,1	79,7	133,5	148,7	44,4	104,7
3	85,1	225,1	–	–	148,0	231,6	140,2	–	161,1	40,1	221,6	50,2
4	189,5	152,0	222,7	–	112,6	262,4	364,1	82,0	43,6	32,9	91,5	88,7
5	307,0	491,3	–	–	91,3	157,8	274,8	–	172,1	231,5	541,9	119,1
Mittelw.	180,0	260,3	173,8	155,6	127,7	168,0	184,5	87,8	131,6	102,7	232,1	87,7

Tabelle zu Abb. 10

Tag	17	20	22	24
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangsw.			
1	97,3	80,7	97,5	-
2	-	133,5	107,7	73,7
3	107,6	91,5	100,2	70,8
4	109,7	79,5	69,0	70,3
5	102,8	193,9	102,0	85,7
Mittelw.	104,3	115,8	95,3	75,1
Streuung	± 5,5	±48,8	±15,2	± 7,2

Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangsw.			
1	228,7	80,8	163,3	-
2	-	104,6	107,6	79,2
3	255,1	91,5	165,0	190,3
4	151,2	69,9	142,9	45,3
5	250,1	854,7	628,0	208,4
Mittelw.	221,3	222,0	241,3	130,8

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 10

Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	9	10	11	12
Tier Nr.	Helle, kleine Lymphozyten pro cmm											
1	13772	13248	-	24000	-	11400	12663	11466	7752	12180	13760	15450
2	14820	-	10800	16196	13770	14275	15795	13870	12561	14456	11868	21460
3	23832	22444	18073	-	-	18270	25410	28083	-	17920	13145	25080
4	26175	41820	26903	32860	-	19430	18391	88000	24522	18971	32453	45810
5	21154	15312	18938	-	-	14076	14787	16343	-	15833	20100	32760
Mittelw.	19950	23206	18678	24352	13770	15490	17409	19552	14945	15872	18265	28112
Tier Nr.	Basophile, kleine Lymphozyten pro cmm											
1	3279	1656	-	2625	-	3990	1890	2730	2584	3570	4300	5562
2	5200	-	3600	2124	4320	3712	3645	2090	6399	5282	4644	9250
3	4634	7602	3207	-	-	6615	2541	3036	-	6720	7170	8800
4	6345	7380	5845	6890	-	6700	3470	7000	6954	8086	3910	9810
5	5440	3480	3620	-	-	3933	5009	6925	-	4014	6000	4095
Mittelw.	4979	5029	4068	3879	4320	4990	3311	4356	5312	5534	5204	7503

Tabelle zu Abb. 11

Tag	15	17	20	22	24
Tier Nr.	Helle, kleine Lymphozyten pro cmm				
1	10126	14500	12532	10904	-
2	11772	-	22445	18480	12998
3	16683	30000	22725	21411	14040
4	22788	37800	19032	20100	22950
5	18900	24300	46512	25632	19710
Mittelw.	16053	26650	24649	19305	17424

Tier Nr.	Basophile, kleine Lymphozyten pro cmm				
1	3154	2500	1765	6264	-
2	4142	-	4355	3640	2522
3	5727	1600	3636	6669	4590
4	4431	1350	7800	3600	1620
5	4320	4536	6460	2492	2970
Mittelw.	4354	2496	4803	4533	2925

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 11

Tag	1	2	3	4	5	7	8	9	10	12	13	14	15
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes												
521	47,3	54,1	34,6	26,7	45,4	40,8	16,6	34,3	56,9	32,3	21,8	45,1	37,9
522	33,3	99,9	83,6	68,3	91,4	52,7	13,6	45,8	57,1	76,2	75,2	79,1	65,6
523	23,6	36,2	62,8	26,7	50,9	33,6	4,3	13,1	27,6	37,8	6,9	11,7	24,5
525	33,8	99,7	-	75,4	34,0	68,2	39,2	29,8	43,4	27,8	68,8	43,5	46,4
Mittelw.	34,5	72,5	60,4	49,3	55,5	48,8	18,5	30,8	46,3	43,6	43,2	44,9	43,7
Streuung	±9,7	±28,0	±24,6	±26,2	±25,0	±15,1	±14,8	±13,5	±13,9	±22,1	±33,9	±27,5	±17,1
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes												
521	480,3	262,5	255,1	294,6	362,9	235,0	198,5	197,6	153,0	315,7	204,9	174,1	153,6
522	469,5	197,4	307,6	445,5	673,6	343,6	138,1	311,4	128,5	150,5	250,4	88,0	112,5
523	528,8	224,5	567,6	653,8	275,6	190,4	129,8	200,9	270,9	386,0	921,5	201,9	390,4
525	385,0	483,0	-	790,0	314,5	256,8	167,9	237,2	96,9	158,7	75,0	113,2	103,5
Mittelw.	465,9	291,8	376,8	546,0	406,7	256,5	158,6	236,8	162,3	252,7	362,9	144,3	190,0

Tabelle zu Abb. 12

Tag	17	19	21	23	25	27	30	32	34	36	40	44	48
Tier Nr.		Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
521	38,7	31,0	36,6	40,0	39,9	36,6	24,4	39,1	70,0	54,2	65,8	75,3	57,0
522	37,7	22,0	31,6	32,0	62,6	38,3	93,2	76,8	84,4	71,6	94,6	114,7	141,6
523	17,8	12,3	15,0	4,6	6,4	-	-	-	-	-	-	-	-
525	53,8	35,0	-	27,7	40,9	38,4	72,6	47,7	-	-	-	-	-
Mittelw.	37,0	25,0	27,7	26,1	37,5	37,8	63,4	54,5	77,2	62,9	80,2	95,0	99,3
Streuung	±14,7	±10,0	±11,3	±15,2	±23,2	± 0,8	±35,2	±19,7	±10,1	±12,2	±20,3	±27,8	±59,9
Tier Nr.		Granulozyten in % des Ausgangswertes											
521	156,4	78,6	219,6	390,0	229,8	148,1	195,1	143,7	177,8	114,5	104,5	138,9	112,5
522	145,4	336,0	552,0	208,7	345,5	127,6	342,7	230,3	240,0	203,6	126,8	168,0	173,8
523	435,9	363,5	444,2	167,5	110,6	-	-	-	-	-	-	-	-
525	139,9	264,0	-	151,6	334,4	164,1	129,0	118,0	-	-	-	-	-
Mittelw.	219,4	260,5	405,2	229,4	255,1	146,6	222,3	164,0	208,9	159,1	118,7	153,5	143,2

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 12

Tag	0	1	2	3	4	5	7	8	9	10	12	13	14	15
Tier Nr.	Helle, kleine Lymphozyten pro cmm													
521	10080	4060	5040	2667	2280	4152	3240	1248	3405	4768	3944	2880	4290	3552
522	8250	1651	7602	6125	5075	4199	4320	731	2510	3816	6486	6885	6468	4640
523	20280	2800	5440	14490	4560	8815	6768	495	1760	4116	7380	1500	1764	3360
525	12402	3348	9450	-	8274	3630	6293	4192	3960	4248	3045	9291	2952	4410
Mittelw.	12753	2964	6883	7760	5047	5199	5155	1666	2908	4237	5213	5139	3868	3990
Tier Nr.	Basophile, kleine Lymphozyten pro cmm													
521	7392	4263	4368	3175	1560	3114	3375	1248	1589	4917	1632	990	1820	3552
522	5445	2159	3439	1925	2275	3211	1350	516	836	1802	2070	2142	2244	2088
523	7176	2000	3200	1610	2400	2150	864	360	176	1911	1025	250	924	1512
525	5382	2604	5600	-	3940	1485	4340	1965	1320	2596	1470	1793	2706	2646
Mittelw.	6384	2756	4151	2236	2543	2490	2482	1022	980	2806	1549	1293	1923	2449

Tabelle zu Abb. 13

Tag	17	19	21	23	25	27	30	32	34	36	40	44	48
Tier Nr.	Helle, kleine Lymphozyten pro cmm												
521	4181	2000	3321	2520	2509	3210	1581	3363	9231	6210	9672	10797	8120
522	3280	704	1242	1476	3300	2262	6045	4560	7755	9880	10143	13464	13623
523	4160	1134	2464	715	1334	–	–	–	–	–	–	–	–
525	5320	2727	–	2870	3145	2944	5236	5719	–	–	–	–	–
Mittelw.	4235	1641	2342	1895	2571	2805	4287	4547	8493	8045	9907	12130	10871
Tier Nr.	Basophile, kleine Lymphozyten pro cmm												
521	2373	2960	2091	3528	2376	2568	1488	2109	2353	2835	2652	3477	2520
522	720	528	1242	492	2250	1404	4875	4256	2970	3080	1771	792	5736
523	320	378	308	330	184	–	–	–	–	–	–	–	–
525	2888	3333	–	1332	3145	2560	5049	2793	–	–	–	–	–
Mittelw.	1575	1799	1213	1420	1988	2177	3804	3052	2661	2957	2211	2134	4128

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 13

Tag	1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
441	95,8	72,3	127,1	52,6	81,2	72,2	95,0	55,0	71,1	56,8	62,5	63,5
442	87,8	77,6	111,0	81,6	48,2	55,1	58,2	48,0	63,3	61,9	84,1	67,6
443	77,0	67,5	63,1	65,7	60,2	63,5	56,1	76,2	91,9	82,8	103,3	94,2
444	83,3	82,4	91,5	69,0	43,8	45,8	42,4	30,0	47,8	61,5	25,5	30,2
445	131,9	101,7	126,1	77,1	83,8	67,6	81,9	76,0	80,5	82,5	81,2	79,6
Mittelw.	95,2	80,3	103,8	69,2	63,5	60,8	66,7	57,2	70,9	69,1	71,3	67,0
Streuung	±21,6	±13,2	±26,9	±11,1	±18,4	±10,5	±21,2	±19,4	±16,8	±12,5	±29,4	±23,8
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes											
441	106,6	88,7	99,4	52,6	109,2	162,4	175,1	87,3	71,1	144,1	187,6	117,1
442	58,1	77,7	64,6	104,0	20,6	75,3	63,4	65,8	57,8	84,8	91,6	18,9
443	145,5	180,0	78,5	175,3	85,3	139,8	203,3	222,5	138,5	156,4	250,9	239,7
444	185,0	113,6	69,6	104,2	78,2	218,0	158,7	82,3	92,1	185,8	151,6	41,2
445	161,1	140,1	135,2	56,3	89,9	155,3	171,3	174,5	69,4	71,1	111,8	85,3
Mittelw.	131,2	120,0	89,5	98,5	76,7	150,2	154,4	126,5	85,7	128,4	158,7	100,4

Tabelle zu Abb. 14

Tag	14	15	17	18	19
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes				
441	–	–	–	–	–
442	–	–	–	–	–
443	78,6	87,1	–	–	–
444	22,8	29,1	19,6	–	–
445	75,3	100,7	81,4	71,6	32,4
Mittelw.	58,9	72,3	50,5	71,6	32,4
Streuung	±31,3	±37,9	±43,6	–	–

Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes				
441	–	–	–	–	–
442	–	–	–	–	–
443	78,5	173,3	–	–	–
444	31,5	88,0	69,7	–	–
445	97,7	73,5	59,4	93,0	281,4
Mittelw.	69,2	111,6	64,6	93,0	281,4

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 14

Tag	0	1	2	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tier Nr.	Helle, kleine Lymphozyten pro cmm											
441	9645	8304	7392	12654	5264	7950	5945	7912	4888	8601	6552	6566
442	16877	15045	17199	20664	14850	9420	7917	11799	8142	13640	13680	15249
443	14850	11040	11136	10440	9492	8448	9888	8170	9990	13328	14190	16560
444	21753	16368	19782	21120	15960	9688	9492	9945	7800	11842	13936	5848
445	10300	10998	6913	13150	7575	6650	4760	5600	8404	8424	8134	7476
Mittelw.	14685	12351	12484	15605	10628	8431	7600	8685	7844	11167	11298	10339
Tier Nr.	Basophile, kleine Lymphozyten pro cmm											
441	5180	4498	3300	5772	2256	2550	4350	5520	3224	2397	1638	1876
442	9142	9145	4914	10701	8316	3925	5075	4347	4779	3300	3192	5980
443	6325	5280	2784	2184	4520	4400	3502	3225	4050	3808	2064	3450
444	7374	8866	6280	6270	6118	3806	3390	2340	1560	2292	2412	1224
445	4944	7896	6021	3682	3636	4725	4760	5000	2674	3888	4482	3560
Mittelwert	6593	5557	4659	5721	4969	3881	4725	4086	3257	3137	2777	3218

Tabelle zu Abb. 15

Tag	13	14	15	17	18	19
Tier Nr.	Helle, kleine Lymphozyten pro cmm					
441	6765	–	–	–	–	–
442	14338	–	–	–	–	–
443	13398	12960	17325	–	–	–
444	6042	4524	7112	4361	–	–
445	8134	7172	10296	8800	8990	3234
Mittelw.	9735	8218	11577	6580	8990	3234
Tier Nr.	Basophile, kleine Lymphozyten pro cmm					
441	1968	–	–	–	–	–
442	4310	–	–	–	–	–
443	4466	2592	2200	–	–	–
444	1596	1740	2032	1513	–	–
445	2988	2608	4950	2880	930	924
Mittelw.	3065	2313	3060	2196	930	924

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 15

Tag	1	3	5	7	9	11	13	15	17	19	21	23
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
701	70,1	93,7	78,7	107,9	114,7	73,7	77,7	78,5	67,8	57,4	55,4	68,3
702	80,4	86,8	93,5	110,8	86,3	80,3	65,6	51,0	62,5	36,7	47,8	31,6
703	65,9	101,6	87,2	97,5	112,8	86,3	66,8	69,0	76,1	59,8	61,4	40,7
Mittelw.	72,1	94,0	86,5	105,4	104,6	80,1	70,0	64,8	68,8	51,3	54,9	46,8
Streuung	± 7,5	±10,5	± 7,4	± 7,0	±15,8	± 6,3	± 6,7	±13,8	± 6,8	±12,6	± 6,8	±19,1
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes											
701	309,7	238,9	121,9	593,9	699,1	100,4	521,9	502,6	265,6	422,8	354,3	576,4
702	354,5	701,8	298,9	397,9	417,0	320,8	316,7	224,6	152,1	825,4	515,1	1110,6
703	144,3	349,0	41,8	262,9	68,3	52,2	192,2	164,0	76,1	111,9	176,6	263,1
Mittelw.	269,5	429,9	154,2	418,3	394,8	157,8	343,6	297,1	164,6	453,4	348,7	650,0

Tabelle zu Abb. 16

Tag	25	27	29	31	33	35	37	39	41	43
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes									
701	78,5	92,9	74,0	62,7	95,7	80,1	64,7	80,0	100,7	69,4
702	46,9	53,3	39,0	40,4	56,3	71,5	75,8	46,7	60,6	46,4
703	58,3	53,4	40,2	53,1	90,9	67,8	47,1	80,1	77,8	37,0
Mittelw.	61,2	66,5	51,0	52,1	81,0	73,1	62,5	68,9	79,7	50,9
Streuung	±16,0	±22,8	±19,8	±11,2	±21,5	± 6,3	±14,4	±19,3	±20,0	±16,7
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes									
701	502,6	486,4	428,5	293,2	166,7	537,8	394,2	187,3	235,7	134,4
702	310,3	430,9	124,5	508,4	372,6	407,8	466,6	353,9	193,9	204,3
703	74,4	91,8	75,3	182,4	261,1	137,6	111,2	188,6	99,5	115,9
Mittelw.	295,8	330,3	209,4	328,0	266,8	361,1	324,0	243,3	176,3	151,5

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 16

Tag	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
447	122,6	145,2	174,2	130,4	83,1	104,6	106,3	102,0	93,2	108,5	142,9	102,3
448	102,4	102,6	82,1	90,8	74,3	102,0	87,6	-	102,2	80,4	80,8	94,0
449	75,2	82,6	95,9	134,1	111,0	116,4	87,1	111,5	68,4	78,2	105,3	88,9
Mittelw.	100,1	110,1	117,4	118,5	89,5	107,6	93,7	106,7	88,0	89,0	109,7	95,1
Streuung	von Tag 1 bis 27 : ± 11,9											
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes											
447	397,7	294,8	299,4	307,3	155,7	246,3	182,8	311,8	204,3	186,5	142,9	207,7
448	186,6	78,1	307,2	69,1	199,7	154,1	156,3	-	226,9	154,9	155,7	154,8
449	169,2	121,1	129,0	119,4	149,3	116,4	106,9	52,8	144,4	78,2	82,4	141,2
Mittelw.	251,2	164,7	245,2	165,3	168,2	172,2	148,6	182,3	191,9	139,9	127,0	167,9

Tabelle zu Abb. 17

Tag	13	15	16	17	18	19	20	21	22	24	25	27
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
447	99,3	77,4	128,5	97,7	78,0	78,8	116,6	110,2	112,5	94,9	95,3	87,3
448	69,6	65,1	98,2	103,5	118,4	100,7	85,8	86,7	96,9	81,5	90,7	72,1
449	79,6	71,7	113,6	114,1	111,6	100,0	102,5	145,2	123,2	70,6	110,8	141,1
Mittelw.	82,9	71,4	113,4	105,1	102,7	93,2	101,7	114,0	110,9	82,3	98,9	100,2
Streuung	von Tag 1 bis 27 : 100,1 ± 11,9											
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes											
447	155,8	56,8	164,3	138,9	315,2	112,1	99,9	95,4	97,4	134,9	108,5	64,3
448	124,2	219,3	280,0	103,5	90,1	64,5	129,7	154,8	108,9	387,6	90,7	99,4
449	97,7	79,8	113,6	10,4	99,3	89,0	9,3	54,5	96,3	70,6	52,5	110,4
Mittelw.	125,9	118,6	185,9	84,2	168,2	88,5	79,6	101,5	100,9	197,7	83,9	91,4

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 17

Tag	28	29	30	31	32	34	35	37	39	41	43	45
Tier Nr.		Lymphozyten in % des Ausgangswertes										
447	27,0	54,6	70,7	57,4	79,5	45,0	48,3	–	74,2	62,8	83,3	65,7
448	57,8	49,0	45,9	67,1	51,9	63,1	42,4	41,3	63,4	66,1	63,9	51,9
449	62,0	113,0	41,3	78,1	53,0	73,0	63,9	45,5	82,7	55,2	52,4	97,2
Mittelw.	48,9	72,2	52,7	67,5	61,5	60,3	51,5	43,4	73,4	61,4	66,5	71,6
Streuung	±19,1	±35,4	±15,8	±10,3	±15,6	±14,2	±11,1	± 2,9	± 9,7	± 5,6	±15,6	±23,2
Tier Nr.		Granulozyten in % des Ausgangswertes										
447	428,6	418,9	348,6	186,2	355,5	458,5	340,8	–	961,9	590,8	118,4	154,9
448	174,6	303,4	284,8	452,1	165,7	121,5	183,5	110,9	445,3	137,0	105,3	165,7
449	106,4	286,9	98,9	210,0	126,9	196,1	191,6	89,9	334,3	212,8	133,0	130,7
Mittelw.	236,5	336,4	244,1	282,8	216,0	258,7	238,6	100,4	580,5	313,5	118,9	150,4

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 17

Tag	47	49	51	53	55	57	58	59	61	63	67	71
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
447	75,6	85,9	54,8	59,1	81,6	108,9	122,2	71,1	101,3	77,0	77,6	74,6
448	65,0	55,3	72,3	45,1	60,0	65,9	58,6	56,0	79,3	57,0	62,8	–
449	61,7	82,4	63,8	71,0	55,7	50,2	60,1	69,4	74,0	119,6	77,8	–
Mittelw.	67,5	74,5	63,6	58,4	65,8	75,0	80,3	65,5	84,8	84,5	72,7	74,6
Streuung	± 7,3	±16,7	± 8,7	±13,0	±13,9	±30,4	±36,2	± 8,3	±14,4	±31,9	± 8,6	–
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes											
447	55,5	109,8	94,2	238,7	402,4	203,9	351,5	258,3	600,0	132,4	133,3	74,6
448	57,2	160,6	129,0	224,6	133,1	90,8	73,2	70,0	164,2	153,2	94,9	–
449	90,4	110,8	43,2	261,0	68,3	193,7	126,9	39,9	199,0	119,6	69,3	–
Mittelw.	67,7	127,1	88,8	241,5	201,3	162,8	183,9	122,7	321,0	135,1	99,1	74,6

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 17

Tag	1	2	3	5	6	7	8	9	11	13	15	17
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes											
597	91,7	96,4	130,0	25,5	73,7	69,1	54,4	82,1	80,3	81,4	84,0	71,8
598	110,8	118,5	63,7	52,6	86,9	76,6	63,7	53,9	78,6	80,0	79,7	80,8
Mittelw.	101,2	107,4	96,9	39,1	80,3	72,8	59,1	68,0	79,4	80,7	81,8	76,3
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes											
597	406,0	426,9	405,1	300,4	362,1	113,5	240,9	177,5	159,3	81,4	84,0	83,0
598	301,4	443,9	185,9	620,1	236,5	285,0	126,5	179,1	156,0	173,0	117,6	251,8
Mittelw.	353,7	435,4	295,5	460,2	299,2	199,3	183,7	178,3	157,7	127,2	100,8	167,4

Tabelle zu Abb. 18 b

Tag	19	21	23	25	27	29	33	37
Tier Nr.	Lymphozyten in % des Ausgangswertes							
597	91,6	75,6	60,7	78,2	70,5	88,5	86,0	80,4
598	95,6	99,3	116,2	73,8	69,9	72,2	68,4	79,0
Mittelw.	93,6	87,5	88,4	76,0	70,2	80,3	77,2	79,7
Tier Nr.	Granulozyten in % des Ausgangswertes							
597	323,4	208,1	110,0	365,0	205,6	160,3	303,6	267,2
598	317,6	214,8	134,2	260,8	343,3	336,8	213,3	79,0
Mittelw.	320,5	211,4	122,1	312,9	274,4	248,6	258,4	173,1

Fortsetzung der Tabelle zu Abb. 18 b

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird über die Herstellung und die Wirkung eines heterologen Anti-Lymphozyten-Serums berichtet. Als Immunisierungstiere wurden Kaninchen verwendet. Die biologische Wirksamkeit des ALS wurde an homologen Erst- und Zweitreaktionen von Rattenhauttransplantaten getestet. Zusätzlich fanden laufend Blutbildkontrollen statt.

Folgende abschließende Feststellungen lassen sich machen:

1. Die Anwendung des ALS kann die Abstoßungszeit von homologen Hautersttransplantaten von 8,8 auf 30,0 Tage verlängern.

2. Ein überraschend guter Hemmeffekt auf die immunologische Abwehrreaktion gelang auch bei Second-Set-Reaktionen. Verschiedene, in dieser Arbeit näher diskutierter Hypothesen könnten den Wirkungsmechanismus erklären.

3. Mit der Applikation des ALS war immer eine starke Verminderung der Lymphozyten im Blut korreliert. Die färberisch unterscheidbaren Lymphozytenarten wurden von dieser Lymphzellverarmung ebenfalls betroffen, ohne daß jedoch ein Unterschied im Reaktionsvermögen der beiden Zellgruppen festzustellen war.

LITERATURNACHWEIS

ABOTT,W.M.,H.B.OTHERSON,A.P.MONACO,R.L.SIMMONS,M.L.WOOD, P.S.RUSSELL: Prolonged survival of renal allografts in dogs treated with antilympocyte serum.Surg.Forum,Tissue compat., S.228 (1966)

ALTMAN,B.: Tissue transplantation: Circulating antibody in the homotransplantation of kidney and skin. Ann. roy. coll. Surg. Engl. 33,79 (1963)

BALLANTYNE,D.L.,J.M.PLATT and J.M.CONVERSE: Vascularization of the rat, with particular reference to the white graft: A histochemical study. Transplantation, Vol. 3,1-9 (1965)

BALNER,H.and H.DERSJANT: Effects of antilymphocyte sera in primates. Ciba found., Study group No.29, 85 - 96 (1967)

BEKKUM,D.W.van,G.D.LEDNEY,H.BALNER,L.M.van PUTTEN and M.J.de VRIES: Suppression of secondary disease following foreign bone marrow grafting with antilymphocyte serum. Ciba found.,Study group No.29, 97 - 110 (1967)

BILLINGHAM,R.E.: Immunological mechanism in homograft rejections. Allergology. Oxford: Pergamon Press 227 - 240 (1962)

BILLINGHAM,R.E.,L.BRENT,J.B.BROWN and P.B.MEDAWAR: Time of onset and duration of transplantation immunity. Transplantation Bull.6, No.4, 410 - 414 (1959)

BRENDEL,W. und R.PICHLMAYR: Heterologe Antilymphozytenseren zur Immunsuppression bei Organtransplantationen. Deutsche med.Wochenschr., 12, 549 - 556 (1967)

BOLLMAN,J.L.,J.C.CAIN, and J.H.GRINDLAY: Techniques for the collection of lymph from the liver, small intestine, or thoracic duct of the rat. J.of Lab.and Clin.Medicine, Vol.33 (1948)

CERILLI,J.,C.GROTH,P.TAYLOR and P.DALOZE: The effect of donor treatment with heterologous antilymphocyte globulin on kidney homograft survival.Transpl. Vol. 5, 1334 - 1335, Denver, Colorado (1967)

ELVES,M.W.: The Lymphocytes. Lloyd - Luke Ltd., London (1966)

EVERETT,N.B.,R.W.CAFFREY and W.O.RIEKE: Recirculation of lymphocytes Techn. Doc. Rep. AAL-TDR. 63, 17 (1964)

GABL,F.,G.RIETHMÜLLER,K.SCHUHMACHER und I.ZEISS: Probleme der Transplantationsimmunologie. S. aus Zeitschr.für Immunitätsf., Allergie und klin.Immunologie. Bd.133, 413 - 455 (1967)

GOWANS,J.L.: The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. J.Physiol.(Lond.) 146, 54 (1959)

—:Life-history of lymphocytes. Brit.med.Bull.15, 30 (1959)

GRAY,F.D.: Immunology; Edward Arnold LTD, London 32 - 35 (1964)

McGREGOR,D.D. and J.L.GOWANS: The antibody responses of rats depleted of lymphocytes by chronic drainage from the thoracic duct. J. exp. Med. 117, 303 (1963)

HEISS,W.,FAUL,P.,PICHLMAIER H.: Methode zur nahtlosen Testhautverpflanzung bei Ratten mit einem neuartigen Gewebeklebstoff. Zschr.für Immunitätsforschung und Allergieforschung,129,288(1965)

HINCHEY,E.J.and J.CH.BLISS: The prolongation of canine renal homograft survival by heterologous serums. The Canad.Med. Assoc. 95, 1169 - 1171 (1966)

JUNGINGER,Th.: Untersuchungen der immunologischen Aktivität und der Regulation der Lymphozyten bei der Ratte. Dissertation 1968

LAND,W.: Wege der Immunsuppression. S.aus Wiederbelebung und Organersatz. Bd.4, Heft 2, 49 - 61 (1967)

LARGIADER,F.: Organtransplantation.Stuttgart,Georg Thieme Verl.(1966)

—:Europäische Beiträge zur Transplantationsforschung. Neue Züricher Zeitg., Blatt 6 (1966)

LEVEY,R.H.and P.B.MEDAWAR: Mechanism of action of antilymphoid antisera. Ann. N.Y. Acad.Sci. (1966)

LING,N.R.,S.KNIGHT,D.R.STANWORTH and P.J.L.HOLT:

Antibody-induced lymphocyte transformation in vitro. Ciba found. Study group No.29, 41 - 56 (1967)

LOUTIT,J.F.,D.M.OXOW: Immunological and trophic functions of lymphocytes. The Lancet, 1106 - 1108 (1962)

MARANDOLA,P.,G.BEDARIDA,T.BIANDIS and L.BUSCARINI: Induction of tolerance to homografts in rats in the offspring of parabiotic mothers.Transpl. Vol.4, 633 - 638; Baltimore M.D.(1966)

MEDAWAR,P.B.: The homograft rejection.Proc.Roy.Soc.Med.13,149 (1958)

—:Biological problems of grafting,p.6.Springfield,III.,Thomas(1959)

—: The behaviour and fate of the skin autografts and skin homografts in rabbits. (Rep.to War Wounds Comm.of Med.Res.C) J.Anat. 78, 176 - 199 (1944)

MIESCHER,P.,K.O.VORLAENDER: Immunpathologie in Klinik und Forschung S.1 - 62, 278; (1964)

MILLER,J.F. und DUKOR,P.: Die Biologie des Thymus nach dem heutigen Stand der Forschung. Frankfurt a.M.Akad.Verl.-Ges.(1964)

MONACO,A.P.,L.WOOD,B.A.VAN DER WERF and P.S.RUSELL: Effects of antilymphocyte serum in mice, dogs and man. Ciba Foundation, Study group No.29, 111 - 159 (1967)

NAGAYA,H.,H.O.SIEKER: Allografts survival:Effect of antiserum to thymus glands and lymphocytes. Science 150, 1181 (1965)

PICHLMAIER,H.: Die Beeinflußung der zellulären Immunreaktion gegenüber Homotransplantaten. S. aus Verhandlungsbericht der Deutsch.Gesellsch.für Urologie. Springerverlag (1965)

--: Die Bedeutung der Lymphozyten für die Homotransplantation. Langenbecks Archiv klin.Chir. 315, 1 - 45 (1966)

PICHLMAIER,H.und F.W.TREPEL: Die Beeinflußung der Homotransplantatreaktionen durch extrakorporale Bestrahlung des Blutes an Ratte und Hund. S.aus Langenbecks Archiv klin.Chir. 316 (1966)

PICHLMAIER,H.und W.BRENDEL: Experimentelle Gesichtspunkte zur Organtransplantation. S.aus klin.Wochenschr., 44, Heft 2, S. 57 - 66 (1966)

PICHLMAYR,R.: Wirkung eines heterologen Antilymphozytenserum auf die Transplantatabstoßung beim Hund. S.aus klin. Wochenschr.,44, Heft 10, S.594 - 95 (1966)

—: Untersuchungen über herologe Antilymphozytenseren und deren Bedeutung für die Organtransplantation. S.aus Langenbecks Archiv klin.Chir. Bd. 316 (1966)

PICHLMAYR,R.,W.BRENDEL,G.BECK,E.SCHMITTDIEL,G.TIDOW und I.PICHLMAYR: Herstellung heterologer Immunseren gegen Lymphozyten des Hundes. S. aus klin.Wochenschr., 45.Jhg., Heft 4 S.199 - 204 (1967)

RUSSE,H.P.and A.J.CROWLE: (Zit.n.Medawar, Ciba found., Study group No. 29, 153) J.Immun., 94, 74 (1965)

RUSSELL,P.S.and A.P.MONACO: The biology of tissue transplantation. (Boston 1965)

SACKS,J.H.,D.R.FILLIPONE and D.M.HUME: Studies of immune destruction of lymphoid tissue. Transplant.Bull 2, 60 (1964)

SEIFFERT, et al.: Transplantation von Organen und Geweben. (Int.Symp.,Bd.Homburg) Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1967)

SENNIG,A.: Organtransplantation - Fortschritte und Hindernisse. Neue Züricher Zeit., Blatt 6 (1966)

STARZL,T.E.,K.A.PORTER,Y.IWASAKI,T.L.MARCHIORO and N.KASHIWAGI: The use of heterologous antilymphocyte globulin in human renal homotransplantation.Ciba foundation,Study group No.29,4-40 (1967)

STENGL,A.: Die Wirkung des Thymus auf die lymphatische Zellgeneration und das immunologische Reaktionsvermögen der Ratte nach extrakorporaler Blut- und Ganzkörperbestrahlung. Dissertation München (1967)

STENGL,P.: Die Wirkung von Aktinomycin C und potentiell letaler Ganzkörperbestrahlung auf die Homotransplantationsimmunität der thymektomierten Ratte. Dissertation München (1967)

TREPEL,F.,G.GERSTMAIR,R.WAUBKE,H.PICHLMAIER und H.BEGEMANN: Beziehungen zwischen der Abstoßung homologer Hauttransplantate und verschiedener Lymphozytentypen im peripheren Blut. Blut, z.Zt. im Druck (1967)

TREPEL,F.und J.RASTETTER: Untersuchungen zur funktionellen Differenzierung der mononukleären Leukozyten. Blut 15,S.76 - 82 (1967)

TREPEL,F.,R.WAUBKE und H.BEGEMANN: Phagozytose durch Lymphozyten. Klin.Wochschr., Bd.44, S.256 - 261 (1966)

WAUBKE,R.,G.GERSTMAIR,F.TREPEL,H.PICHLMAIER und H.BEGEMANN: Wirkung von Röntgen-Ganzkörperbestrahlung und Extrakorporal-Bestrahlung auf die Lymphozyten des peripheren Blutes. Haematologia Budapest, im Druck (1967)

WISEMAN,B.K.: Criteria of the age of lymphocytes in the peripher blood. J.Exp.Med., Bd.54, S. 271 (1931)

WOODRUFF,M.F.A.,K.JAMES,N.F.ANDERSON and B.L.REID: In vivo and in vitro properties of antilymphocytic serum. Ciba found., Study group No.29, 57 - 84 (1967)

WOODRUFF,M.F.A. and N.F.ANDERSON: The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. Ann.N.Y.Acad.Sci.,119 - 128 (1964)

WOODRUFF,M.F.A.: Transplantation of tissues and organs. Springfield/III (1960)

YOFFEY,J.M.: The lymphocyte in immunology and haemopoesis. Symp.Bristol, (1966); Edward Arnold Ltd, London (1967)

YOFFEY,J.M.: (Immunologic function of the lymphocyte) Further problems of lymphocyte production. In Annals of the N.Y.Acad.of Sciences 867 - 886 (1964)

L E B E N S L A U F

Am 20. Oktober 1941 wurde ich als drittes Kind des Chemikers und Fabrikanten Dr. Hanns Eckart und seiner Ehefrau Mafalda Eckart, geb. Doppler, in München geboren.

Ich besuchte von 1947 bis 1951 die Gebele-Volksschule in München, trat anschließend in die Luitpold-Oberrealschule über und legte dort 1961 die Reifeprüfung ab.

Nach Erhalt der Zulassung zum Medizinstudium studiere ich seither an der Universität München. 1964 bestand ich dort das Physikum. Ich bin seit dem Wintersemester 1965/66 Doktorand in der Experimentellen Abteilung der Chirurgischen Universitätsklinik.

Nach Abschluß des Wintersemesters 1967/68 beabsichtige ich das medizinische Staatsexamen abzulegen.